

Групата на липидите включва голям брой разнообразни по структура и биологична функция съединения: триацилглицероли, фосфолипиди, восъци, сфингозиди, ганглиозиди, ейкозаноиди, изопренови съединения и техни производни (каучук, гутаперча, каротиноиди, терпени, стероиди) и др. Всички те се характеризират с общата особеност, че са неразтворими или слабо разтворими във вода и се разтварят в органични разтворители.

Различните групи липиди следват самостоятелни пътища на разграждане и синтеза. Възлов метаболит при обмяната на липидите е активираната оцетна киселина (ацетил-CoA).

МЕТАБОЛИЗЪМ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Мастните киселини са главен структурен компонент на редица широко разпространени липиди като ацилглицероли (прости липиди), както и в състава на сложни липидни молекули (фосфоацилглицероли, сфинголипиди, гликолипиди, и др.) Мембранните липиди (фосфолипиди, сфинголипиди, гликолипиди и др.) играят възлова структурна роля в мембраните. Част от тях са предшественици на съединения с хормонална активност или пък съединения – вторични посредници в каскадите на предаване на сигналите в клетките. Много белтъци претърпяват постсинтетични модификации, чрез ковалентно присъединяване на мастните киселини, които определят мембранната им локализация. Мастните киселини са важни енергетични източници, тъй като широко застъпените в клетката висши мастни киселини са с дълги въглеродородни вериги (т.е. те са силно редуцирани органични съединения). При разграждането им се освобождава голямо количество енергия в използваем за клетката вид. Те се складираат във вид на триацилглицероли – незаредени естери на мастните киселини с глицерола в специализирани клетки. От ацилглицеролите и сложните липиди, мастните киселини, които са естерно свързани се освобождават, чрез хидролиза под действието на съответни липази. В дивата природа са разпространени най-широко мастни киселини с четен брой въглеродни атоми. Наред с наситените мастни киселини се срещат и ненаситени мастни киселини.

В природните ненаситени мастни киселини двойните връзки са с цис-конфигурация. Това пречи на плътното им опаковане и по тази причина те, както и триацилглицеролите, които ги съдържат, са в течно агрегатно състояние. Ненаситените мастни киселини линолева и линоленова са предшественици за биосинтезата на важна група съединения с разностранни функции при висшите бозайници и човека – ейкозаноидите.

РАЗГРАЖДАНЕ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Главният път, по който се разграждат мастните киселини в по-голямата част от организмите е пътя на β -окислението. Той се извършва в матрикса на митохондриите. Представлява серия от реакции и има характер по-скоро на спирала, отколкото на цикъл. (Фиг. 3.1.). Всяко преминаване по този път води до скъсяване на въглеродородната верига на мастна киселина с два въглеродни атома, чрез отделяне на ацетатен остатък от карбоксилния край. Две от реакциите са окислителни. Извършва се дехидрогениране, като при едното стъпало това става с участието на ФАД, а при другото с НАД, като кофактор на съответните дехидрогенази. Образуваните НАДН₂ и ФАДН₂ предават водорода и електроните по дихателните вериги до кислорода, в хода на който процес се синтезират общо 4 мола АТФ. Полученият ацетат може да се включи в ЦТК и пълно да се разгради до въглероден диоксид и вода.

За да се подложат на β -окисление свободните мастни киселини трябва да бъдат предварително активирани – превърнати в ацил-SКоА производни.

Карбоксилната група на мастните киселини се активира с участието на ензима ацил-SКоА синтетаза, за сметка на енергията на макроергичните връзки на АТФ. Минава се през ацил-аденилат, от който активираната мастна киселина се прехвърля върху КоASH и се образува ацил-SКоА. Хидролизата на пирофосфата до две молекули неорганичен фосфат прави сумарната реакция на синтезата на ацил-SКоА екзергонична и практически необратима. (Фиг. 3.1a)

Превръщането на мастните киселини в тиоестери, освен като начин за активиране на мастните киселини, може да се разглежда и като приспособление за предпазване на мембраните от разрушителното действие на свободните мастни киселини.

Изоензимни форми на ацил-КоА синтетазата активират мастните киселини с къси, средни по дължина и дълги въглеродородни вериги. Активирането на ацетата и пропионата може да се извърши в цитозола или в митохондриите. Мастни киселини с 4-12 С атоми се активират в матрикса на митохондриите, а мастни киселини с 12 и повече С атоми, които са преобладаващи във висшите животински организми, се

активират от синтетази, локализирани в ендоплазматичния ретикулум, във външната митохондриална мембрана или мембраните на пероксизомите. Вътрешните митохондриални мембрани са непропускливи както за КоА, така и за тиоестерите му с ацилните остатъци. Прехвърлянето на мастни киселини с дълги въглеродородни вериги през вътрешната митохондриална мембрана става с помощта на нискомолекуления преносител карнитин (вещество с бетаинова структура). Преноса се извършва от совалчест механизъм, който прехвърля ацилните остатъци, свързани с КоА-SH от цитозолния пул, към КоА-SH от вътремитохондриалния пул. Ензим, асоцииран с външната митохондриална мембрана, наречен карнитин ацилтрансфераза I, катализира прехвърлянето на ацилния остатък от ацил-КоА върху карнитин. Полученият ацилкарнитин се прехвърля през вътрешната митохондриална мембрана с помощта на белтък-преносител – транслоказа. В матрикса на митохондриите мастната киселина се пренася обратно към КоА с помощта на ацил карнитин трансфераза II. Свободният карнитин се връща през мембраната от същата транслоказа (Фиг. 3.2.)

В матрикса на митохондриите активираната мастна киселина се разгражда като се подлага предварително на α - β -дехидрогениране, хидратиране на получената α - β наситена киселина и повторно дехидрогениране до β -кетоацил. Тези три реакции са подобни на реакциите на ТЦК между сукцината и оксалацетата. След разграждане до ацетил КоА и ацил КоА от ензима тиолаза с участието на молекула КоASH, полученият ацил-SКоА със скъсена въглеродородна верига без допълнително активиране може да се включи отново за следващ оборот на разграждане. Процесът се повтаря до пълното разграждане на мастната киселина до ацетилни остатъци. При първата реакция на дехидрогениране с ФАД, свързан към ензима, се създава двойна връзка между α и β С атома с транс конфигурация. Получава се транс Δ^2 еноил-КоА. Редуцираният ФАД, получен при тази реакция предава електроните на електрон транспортен флавопротеин, от който през желязо-серни белтъци, те се включват в дихателните вериги на ниво коензим Q. При преноса до кислорода се синтезират 1,5 молекули АТФ.

Полученият еноил-КоА се превръща в β -хидроксиацил-КоА с участието на еноил хидратаза. Реакцията протича стереоспецифично като се образува L-изомера. Следва ново дехидрогениране с участието на НАД като кофактор на β -хидроксиацил-КоА дехидрогеназата. В започващата от получения редуциран НАД дихателна верига, се синтезират 2,5 молекули АТФ. В последната реакция образуваният кетоацил се подлага на тиолиза – скъсване на връзката между α и β С атоми от β -кетотиолаза с участието на нова молекула КоASH. От карбоксилния край на молекулата се получава ацетил-КоА, а изходната мастна киселина се скъсява с два С атома. Тя е в активирана форма – свързана с КоА и може да встъпи в нов цикъл на разграждане. Скъсената молекула повтаря тези 4 последователни реакции, докато достигне дължина на веригата от 4 С атома (до получаване на бутирил КоА). При тиолизата на последния се получават две молекули ацетил-КоА. Макар че последователните реакции във всяка витка на тази спирала са еднотипни, субстратът на всяка следваща поредица е мастна киселина,

скъсена откъм карбоксилния край с два С атома. Така молекулата на палмитиновата киселина (C₁₆) напр. ще се разгради до 8 мола ацетат като премине 7 пъти по веригата на окислението. Окислителните стъпала ще станат източник на 7x4=28 мола АТФ. За да се изчисли нетния добив на АТФ, трябва да се вземе предвид, че един мол АТФ се изразходва еднократно за активиране на мастна киселина при встъпването и в пътя на окислението (28-1=27). От образуваните 8 мола активиран ацетат, ако се разградят в ЦТК, биха се получили още 8x10=80 мола АТФ.

Или общата формула за енергетичния добив при пълното разграждане на мастни киселини с n въглеродни атома до CO₂ и H₂O е съответно:

$$[(n/2-1) \cdot 4-1] + n/2 \cdot 10 = \text{moles ATP}$$

При пълното разграждане на мастните киселини във веригата на β-окислението и цикъла на Кребс се получава голямо количество вода. Така при пълното разграждане на палмитина се получават 123 молекули вода. По тази причина някои организми – камили, пустинни плъхове натрупват мазнини като резерви освен за енергия и за получаване на вода.

Клетките, които нямат митохондрии, например червените кръвни клетки не могат да извършат β-окисление. Мастните киселини не са предпочитан енергетичен източник за някои клетки – напр. мозъчните.

Ензимите на β-окислението са намерени във всички организми. В бактерии, които растат в отсъствие на мастни киселини, биосинтезата на ензимите на β-окислението се индуцира при наличието на мастни киселини. Интересно е, че в покълнеци от семена с високо липидно съдържание, ензимите на β-окислението са локализирани в глиоксизомите, но в покълнеци и в клетките на листата, които са с ниско липидно съдържание, те са локализирани в пероксизомите. Системата за β-окисление на мастни киселини с дълги въглеродни вериги има и в чернодробните пероксизоми. Макар, че при разграждането също се получава ацетил-КоА и реакциите са идентични с тези от митохондриалното β-окисление, има някои съществени разлики. При пероксизомното разграждане първият ензим, флавопротеин дехидрогеназа предава електроните директно на кислорода и се получава водороден пероксид. От своя страна кислородният пероксид, който може да генерира свободни кислородни радикали се разгражда от каталазата до вода и кислород. Останалите реакции се катализират от

изоформи на съответните ензими. Тъй като пероксизомите нямат ензимите от цикъла на трикарбоновите киселини и система за електронен транспорт и окислително фосфорилиране като митохондриите, разграждането не е пълно. При много дългите мастни киселини то стига до октаноил-КоА. Той, заедно с ацетил-SКоА, получен при разграждането, се изнася от пероксизомите и с помощта на карнитин се прехвърля в митохондриите. Така че, пероксизомите могат да бъдат разглеждани като органели, в които се извършва β -окисление без добив на енергия.

РАЗГРАЖДАНЕ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ С НЕЧЕТЕН БРОЙ ВЪГЛЕРОДНИ АТОМИ

Мастните киселини с нечетен брой С атоми се подлагат също на β -окисление, при което се получава ацетил-КоА. При последната спирала, при тях вместо две молекули ацетил-КоА, се получава една молекула ацетил-КоА и една молекула пропионил-КоА (ацил с три С атома). Пропионил-КоА се карбоксилира до метилмалонил-КоА, който с участието на мутаза, изискваща производно на витамин В₁₂ като кофактор, се превръща в сукцинил-КоА – метаболит от Цикъла на Кребс
(Фиг. 3.4.)

РАЗГРАЖДАНЕ НА НЕНАСИТЕНИТЕ МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Разграждането на ненаситените мастни киселини се извършва също под действие на ензимите на β -окислението. Поради геометрията (цис-) и положението на двойните връзки в природните мастни киселини е необходимо включването на допълнителни ензими. Разграждането на моно-ненаситените мастни киселини започва както разграждането на наситените мастни киселини по пътя на β -окислението до достигането на продукт, в който двойната връзка се оказва между 3 и 4 С атома. С участието на допълнителен ензим – изомераза се променя положението и геометрията на двойната връзка, която е с цис- конфигурация. Тя се премества между 2 и 3 (α - β) въглеродни атоми и преминава в транс-положение. Полученото съединение е вече субстрат на еноил-хидратазата и разграждането продължава по пътя на β -окислението
(Фиг. 3.5.).

За разграждането на полиненаситените мастни киселини е необходимо участието на още един ензим. Отначало разграждането също следва пътя на β -окислението. При

линоленовата киселина това продължава докато двойните връзки се окажат едната между 3 и 4 и втората между 6 и 7 C атоми. Изомерата премества 3,4 двойната връзка в 2,3 транс положение и β -окислението продължава с още една витка и част от втората (първото дехидрогениране). Включва се ензим редуктаза, който превръща тези спрегнати двойни връзки (между 2 и 3 и 4 и 5 въглеродни атоми) в една транс-двойна връзка в положение 3-4. Изомерата (действаща както на цис-, така и на транс-двойни връзки) премества тази двойна връзка в положение 2,3 транс и β -окислението продължава до края (Фиг. 3.6.).

ДРУГИ НАЧИНИ ЗА РАЗГРАЖДАНЕ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

В листните тъкани на растения най-напред, а по-късно и в чернодробни и мозъчни клетки е намерено т. нар. α -окисление. Субстрати са свободни мастни киселини с много дълги въглеродни вериги. Окислението при α -въглеродния атом благоприятства скъсяването на веригата с един въглероден атом, чрез отделянето на карбоксилната група като въглероден диоксид. Този начин на разграждане, чрез последователно скъсяване с един въглероден атом, обяснява наличието на мастни киселини с нечетен брой въглеродни атоми. Тази система е показано, че играе ключова роля за капацитета на животинските тъкани да окисляват разклонени мастни киселини, напр. фитановата киселина, която е продукт от окислението на фитола от хлорофила, постъпващ с храната. Тя се разгражда чрез α -окисление, следвано от спирали на β -окисление, като се получава пропионил-КоА и ацетил-КоА.

Микрозомите на чернодробните клетки окисляват бързо мастните киселини при ω -въглеродния атом до съответните им дикарбоксилни киселини. Участва окисляваща система с цитохром P-450. Цитохром P-450 е специализирана цитохромна система с необикновеното свойство да хидроксилира широка гама от въглеводороди, стеролни лекарствени средства в присъствие на молекулен кислород и редуктор (обикновено НАДФН₂). Цитохромната система оперира с ензим от ендоплазматичния ретикулум, който представлява оксигеназа със смесена функция. Цитохром P-450 играе важна роля в обезвреждането на лекарствени средства, чрез хидроксилиране и модифициране на стеролите и витамин D₃ в черния дроб. Получените дикарбоксилни киселини се разграждат в митохондриите чрез β -окисление до съединения с 6 – 10 въглеродни атоми, които се отделят чрез урината.

БИОСИНТЕЗА НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Мастните киселини се изграждат от ацетил-SKоА по път, формално обратен на разграждането им чрез β -окисление – веригата нараства с два въглеродни атома в посока от метиловата към карбоксилната група (Фиг. 3.9.). Съществуват обаче редица разлики между катаболитния и анаболитен път на мастните киселини. Двата процеса имат различна клетъчна локализация – докато разграждането се извършва в митохондриите, биосинтезата се извършва в цитоплазмата, като в отделни етапи участват митохондриите и ендоплазматичния ретикулум. В цитоплазмата се извършва синтезата до палмитат (C_{16}), митохондриална система катализира по-нататъшното удължаване, а ендоплазматичният ретикулум участва в превръщането на наситените в ненаситени мастни киселини и в по-нататъшното удължаване на въглеродородната верига.

Най-силно отличаващата се реакция при биосинтезата на мастните киселини произтича от необходимостта от допълнително активиране на ацетил-SKоА преди кондензацията му с ацетил-SKоА или с ацил-SKоА при започването и последващото удължаване на въглеродородната верига.

Ацетил-SKоА се карбоксилира до малонил-SKоА, чрез лигазна реакция с участието на АТФ и кофактор биотин.

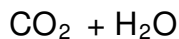


||



| |





По този начин метиловата група $-\text{CH}_3$ се превръща в метиленова група $-\text{CH}_2$, чийто въглероден атом е по-реактивоспособен и по този начин се благоприятства кондензационната реакция. Отделянето на карбоксилната група на малонилния остатък като въглероден диоксид при кондензацията прави реакцията необратима.

Ацетил-SКоА карбоксилазата изисква още Mn^{2+}

$^{2+}$

за максималната си активност. Тя е ключов ензим, подложен на регулация.

Друга отличителна особеност на биосинтетичната верига е, че след карбоксилирането, всички останали реакции се извършват в рамките на тиоестерни производни, включващи ацил пренасящ белтък (АПБ). Функционалната сулфхидрилна група на този белтък не принадлежи на цистеинов остатък на белтъка, както обикновено, а на остатък на фосфопантеинат (участващ също в структурата на -КоASH), който от своя страна е ковалентно свързан със серинов остатък на белтъка.

Във висшите бозайници синтетазата на мастните киселини е ензимен комплекс, състоящ се от две идентични субединици, разположени противоположно една спрямо друга. Всяка от субединиците има седем каталитични активности и един ацил, пренасящ участък в рамките на една обща полипептидна верига. АПБ сегмента съдържа фосфопантеинат със свободна сулфхидрилна група. Сулфхидрилната група на фосфопантеината от АПБ на всяка една субединица е разположен близо до сулфхидрилна група на цистеинов остатък от друга субединица.

Включването на АПБ в поредицата реакции става чрез трансацилиране, при което малонилният остатък от малонил-SКоА се прехвърля с участието на малонил трансацилаза върху тиоловата група на фосфопантеината от АПБ – получава се малонил- АПБ. Същата реакция се повтаря при всеки оборот на синтетичния път.

По подобен начин при началната кондензационна реакция ацетилния радикал от ацетил-SкоА се прехвърля върху тиолова група от активния център на ацетил трансферазата и след това върху сулфхидрилната група, принадлежаща на цистеинов остатък от активния център на кондензиращия ензим. След кондензационната реакция полученият β -кетоацил остава свързан, чрез тиоестерна връзка с АПБ. В рамките на този тиоестер се извършват следващите реакции – редукция, дехидратация, втора

редукция до получаването на наситена мастна киселина с C_4 (бутират). Макар, че тези реакции са произтичащи в обратна посока реакции по пътя на β -окислението, те се катализират от други ензими. При редукцията се използва НАДФН

2

като доставчик на редукционни еквиваленти. При редукцията на кетоацила се получава D-изомера, докато хидроксиацила получен при разграждането е от L-реда.

Тази последователност от реакции се повтаря при всеки следващ цикъл на удължаване на веригата с два C атома до получаване на палмитил-SКоА. Преди началото на всеки цикъл, обаче, ацилният остатък от АЦП се прехвърля върху тиоловата група от цистеин. Освободения пантеинат на сулфхидрилна група на АЦП поема нов малонилов радикал и го включва в началната кондензационна реакция (Фиг. 3.11.).

Макар, че всички C атоми произлизат от ацетил-SКоА, директно се включва всъщност само един ацетилен остатък. Всички останали се внасят, чрез малонилни остатъци. При финалната реакция полученият палмитилов тиоестер се хидролизира и се получава свободен палмитат. В цитозола палмитатът след превръщане на палмитил-КоА може да участва директно в синтезата на прости и комплексни липиди. Алтернативно той може да се прехвърли в митохондриите (чрез карнитин) за окислително разграждане.

Специфичен инхибитор на втората редуктаза е триклозан – мощен противобактериален и противогъбен агент, който се използва при приготвянето на сапуни, паста за зъби др.

Ацетатът, необходим за биосинтезата на мастни киселини в цитозола се получава в митохондриите главно от пируват, чрез окислителното декарбоксилиране или в резултат на β -окисление на мастните киселини. Вътрешната митохондриална мембрана е непрониклива за ацетил-КоА. Чрез карнитин се пренасят само мастни киселини с дълги въглеводородни вериги. Пренасянето на ацетилните радикали става, като те предварително се включат в състава на цитрат. В матрикса на митохондриите ацетил-КоА се свързва с оксалацетат и се синтезира цитрат. Реакцията се катализира от цитрат синтаза. Когато нивото на цитрата в митохондриите е високо, цитратът преминава от митохондриите към цитозола. В цитозола транспортирания цитрат обратно се разгражда до оксалацетат и ацил-КоА от АТФ-цитрат лиаза. За прехвърлянето на ацетилния радикал във вид на цитрат се изразходва енергията на молекула АТФ. В цитозола ацетил-КоА се използва за синтезата на мастни киселини и други липиди, а оксалацетатът след серия от реакции (редукция до малат и окислително декарбоксилиране на образувания малат) се превръща в пируват, който навлиза в митохондриите и от него чрез лигазно карбоксилиране се получава отново

оксалацетат (Фиг. 3.12.). Редукцията на оксалацетата в цитозола става с участието на НАДН₂ като кофактор на малат дехидрогеназата, а при окислителното декарбоксилиране на малата участва малик-ензим (с НАДФ като кофактор) и се получава редуциран НАДФ. Така, в този процес прехвърлянето на всяка молекула ацетат от митохондриите е съпроводено в крайна сметка с превръщане на молекула НАДФ в редуцирана форма за сметка на окислението на молекула редуциран НАД. По този начин се добавя част от редуционните еквиваленти (във вид на НАДФ.Н₂), необходими при синтезата на мастни киселини в цитозола. Останалата част се добавя от пентозофосфатния цикъл (ПФЦ).

РЕГУЛАЦИЯ НА БИОСИНТЕЗАТА НА ХОЛЕСТЕРОЛА

Главният пункт на регулацията на биосинтезата на холестерола е редукцията на НМГ-SКоА до мевалонат. В черен дроб на плъх при приемането на богати на холестерол храни се наблюдава понижаване на активността още и на тиолазата и НМГ-синтезата.

НМГ-SКоА редуктазата е с молекулна маса 97 092 и се състои от една полипептидна верига изградена от 887 аминокиселинни остатъка тя е локализирана върху ендоплазматичния ретикулум. Ензимът има два домена (фиг 3.25.). N-крайният домен има седем хидрофобни транс мембранни участъци, а C-крайният домен съдържа каталитичното място е локализиран в цитозола. Активността на редуктазата се регулира по три различни механизма:

1) Първият от тях е на нивото на генната експресия: синтезата на иРНКА за ензима се регулира от SREBP (Sterol regulatory binding protein) – транскрипционен фактор. Той се свързва с SRE (Sterol regulatory element), разположен на 5' края на гена за редуктазата. SREBP в неактивно състояние е закотвен в мембраните на ендоплазматичния ретикулум или в ядрената мембрана. Когато нивото на холестерола се понижи азот-крайният му домен се освобождава от свързването с мембраната чрез внасяне на две специфични протеолитични скъсвания. Протеазата съдържа участъци, проявяващи чувствителност към стероиди. Освободеният белтък мигрира в ядрото, свързва се с SRE и засилва транскрипцията. При излишък от холестерол се блокира освобождаването на SREBP от мембраната. Наличният в ядрото активирен SREBP бързо се разгражда и нивото на експресия се понижава.

2) От своя страна транслацията на иРНК за редуктазата се инхибира от нестероидни производни на мевалоната като синтезата на ензима се инхибира. Намаляването на холестероловото ниво, обратно, води до повишаване на биосинтеза на НМГ- SKoA редуктазата.

3) Разграждането на редуктазата също е подложено на прецизна регулация. Каталиктичния домен на ензима е цитозолния, а мембранный домен е отговорен за чувствителността към сигналите. При повишаване нивото на стероиди мембранный домен, който съдържа участъци проявяващи чувствителност към стероидите претърпява промяна в олигомеризацията си и това го прави чувствителен към протеолитична атака. При определени условия това води до убиквитинилиране на редуктазата, последователно от протеолитично разграждане в 26S протеазозомата.

Комбинацията от тези механизми за регулиране може да доведе до варирането в количеството на редуктазата в рамките на 200 пъти.

Друг регулаторен механизъм включва ковалентна модификация – обратима фосфорилиране на ензима. Фосфорилирането под действие на АМФ зависи от протеинкиназа води до инактивиране на редуктазата, докато дефосфорилирането от фосфатази активира ензима.

Докато механизмите, регулиращи количеството на редуктазата са сравнително по-бавни и по-дълготрайни, промяната в ензимната активност осигурява бързата и краткотрайна регулация.

Биосинтезата на холестерола се регулира още и от нивото на липопротеините с ниска плътност (LDP).

Отдавна се знае, че съществува корелация между нивото на серумния холестерол и кардиоваскуларните заболявания. По-голямата част от серумния холестерол идва от черния дроб. По тази причина отдавна се търсят лекарствени средства, които специфично да инактивират холестероловата биосинтеза. Изолирани са от нисши гъби редица метаболити, които са конкурентни инхибитори на НМГ-КоА редуктазата. Един от най-активните препарати е довастатин и се използва при лечението на

хиперхолестеролемия.

ТРАНСПОРТ НА ХОЛЕСТЕРОЛА И ДРУГИ ЛИПИДИ ПРИ ЧОВЕКА

Свободните мастни киселини се транспортират чрез кръвната плазма, свързани в комплекси със серумния албумин.

Плазмата пренася между различните тъкани и триацилглицероли и холестерол. Тъй като тези липиди също не са разтворими във вода, те се транспортират във вид на липопротеинни частици (сверични частици, съставени от липиди и белтъци). В човешката плазма има 5 вида липопротеинни частици, които имат сходна структура (фиг.3.27.). Централната част – сърцевината е изградена от триацилглицероли и/или холестеролови естери. Около тази сърцевина има обвивка от белтъци, фосфолипиди и холестерол, всеки от които е ориентиран с хидрофилната си част към повърхността на липопротеинната частица и с хидрофобната си част към сърцевината, изградена от неутрални липиди. Хидрофилната външна повърхност осигурява разтворимостта на липопротеинната частица в плазмата. Липопротеинните частици се различават главно по съотношението между съдържащите се в тях белтъци и липиди, което води до разлика в плътността им. С най-ниска плътност са богатите на триацилглицериди хило микрони (Chylo). Те са най-големи по размери и са изградени предимно от липиди и малко количество белтъци. Противоположно на тях с малки размери и най-голяма плътност са богатите на холестеролови естери, съдържащи по-висок тегловен процент белтъци (High Density Lipoproteins – HDL). Между тези два крайни случая са богатите на холестеролови естери липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеините с междинна (intermediate) плътност (IDL) и богатите на триацилглицероли частици с много ниска плътност (VLDL). С тези липопротеини са асоциирани най-малко девет белтъци (аполипопротеини), няколко ензима и белтъци-преносители на холестеролови естери. Аполипопротеините от два типа (апо В 100 и апо В 48) са здраво интегрирани във фосфолипидния монослой, докато останалите седем аполипопротеини са по-слабо свързани с фосфолипидите и могат да се обменят между липопротеинните частици. Аполипопротеините имат три главни функции: те са важни структурни компоненти на частиците; някои от тях могат да модулират активността на ензими от плазмата и участват в метаболизма на липопротеините; редица аполипопротеини осъществяват взаимодействие с рецептори на повърхността на прицелните клетки. Структурата и функцията на аполипопротеините са обект на усилено изучаване. Всички са секвенирани и съдържат участъци, богати на хидрофобни аминокиселини, които благоприятстват свързването им с липидите.

Резервната форма на холестерола в клетките са холестероловите естери. Те се

синтезират от холестерол и ацил-SКоА от действието на ацил- SКоА: холестерол ацилтансверазата, локализирана на цитозолната страна на ендоплазматичния ретикулум на чернодробните клетки. Ацилирането на хидроксилната група на холестерола води до елиминирането на полярността на холестерола и допринася за пакетирането на холестерола във вид на негови естери в сърцевината на липопротеинните частици или пък за съхраняването му във вид на липидни капки в клетките.

Синтезата на апопротеините се извършва върху мембранно свързаните рибозоми. Не е напълно изяснено по какъв начин отделните компоненти се събират в липопротеинна частица. Счита се че образуването на VLDL се извършва в ендоплазматичния ретикулум, след което те преминават в апарата на Голжи и се секретират чрез образуване на мембранно-капсолиране секреторни мехурчета (везикули). Мехурчетата се сливат с клетъчната мембрана и освобождават липопротеинното си съдържимо в кръвната плазма. Плазмените липопротеини се образуват главно в черния дроб и червата. Хиломикроните, чиито компоненти се синтезират от нервните клетки се секретират в лимфните капилляри, от които преминават кръвния ток. Черният дроб е главния източник на VLDL и HDL. LDL се образуват от VLDL в плазмата. Хиломикроните пренасят триацилглицеролите и холестерола, постъпили с храната от червата до останалите тъкани. VLDL функционират по подобен начин като пренасят до тъканите липидите от черния дроб. И двата вида частици най-напред се разграждат от липопротеин липазата, екстрацелуларен ензим, който е най-активен в капиллярите на адипозната тъкан, сърдечния и скелитните мускули, както и в лактиращите млечни жлези. Тази липаза се активира специфично от един от апопротеините – апопротеин С-II (асоцииран с хиломикроните, VLDL, а също така и IDL и HDL) и хидролизира триацилглицеролите. По този начин сърцето, адипозната тъкан и скелетните мускули се снабдяват с мастни киселини, които използват като източник на енергия или съхраняват в резервна форма, превръщайки ги отново в триацилглицероли. Мастните киселини могат да се свържат и с албумини и да се транспортират до други тъкани. Обеднелите на триацилглицероли липопротеини частици стават по-малки по размери. Някои от повърхностните молекули (фосфолипиди и апопротеини) се пренасят до HDL. Остатъците от катаболизма на хиломикроните се отстраняват чрез черния дроб. Макар, че остатъците от VLDL също могат да отстранят, повечето от триацилглицеролите в тях се разграждат по нататък от липопротеинлипазата, за да се превърнат в IDL. IDL се превръщат в LDL под действие на липопротеинлипазата, като се обогатяват на холестеролови естери за сметка на HDL с помощта на пренасящ (холестеролови естери) белтък. Количеството и вида на липидите в плазмата варира според метаболитното състояние и хранителните навици на отделните индивиди.

Преминаването на LDL от плазмата и частично от клетките на адипозната тъкан и надбъбречните жлези в чернодробните клетки се извършва чрез рецептор медирана ендоцитоза. Апо В 100 в LDL се свързват специфично с рецептори, които са струпани в така наречените “coated pits” – вгъвания на мембраната, покрити с коатринови молекули

(фиг.3.28.). Чрез инвагинация се образуват мехурчета (везикули), които включват комплекса на LDL със съответния рецептор. Извършва се ендоцитоза. В образуваната ендозома под действие на протонна помпа се прехвърлят протони, понижава се рН и лиганд-рецепторния комплекс дисоциира. Рецепторите се връщат на повърхността на клетката, а ендозомата се слива с лизозомите. В лизозомите LDL се разграждат под действието на протеазите и кисилите лизозомни липази. Холестеролът и продуктите от разграждането от останалите липиди и белтъците от LDL дифондират от лизозомите и се използват от клетката. При наследствени дефекти в биосинтезата на рецептора за тежко заболяване фамилна хиперхолестеремия. В резултат на това холестероловите естери от LDL в кравта немогат да катаболират нормално, нивото на холестерола в плазмата се повишава. Това води до отлагането му и образуването на атеросклеротични плаки по стените на артериите и развитие на атеросклеротични състояния, лежащи в основата на повечето от кардиоваскуларни заболявания.

Холестеролът и неговите производни инхибират синтезата на иРНК за НМГ-SКоА редуктазата, както и синтезата на LDL рецептора, като по този начин ограничават синтезата и приемането на холестерол от клетката. От друга страна холестерола активира ацил-SКоА: холестерол трансферазата, която катализира синтезата на холестеролови естери.

За разлика от мастните киселини, холестеролът не се разгражда за енергетични нужди. Холестеролът, образуван в черният дроб може да има различна съдба (фиг.3.29.): 1)той може да се скретира в плазмата като компонент на VLDL; 2)да се съхранява във вид на капки като холестеролови естери; 3)да се използва като структурен компонент на мембраните или 4) да се превърне в жлъчни киселини. В тези жлези от него се синтезират останалите стероидни хормони (глюкокортикоиди, минералкортикоиди, полови хормони), които след това се насочват към прицелните тъкани и предизвикват различни метаболитни ефекти. Жлъчните киселини, които се образуват в черния дроб се секретират, достигат до червата, където подпомагат смилането на липидите, постъпили с храната. Повечето от жлъчните киселини се резорбират в тънките черва и се връщат в черния дроб чрез пораталната вена. Част от жлъчните киселини се екскретират и това е главния механизъм за разграждане на холестерола. Излишъкът от холестерол се изземва от тъканите чрез HDL за доставяне до черния дроб, от който се екскретира като се превръща в жлъчни киселини (фиг.3.30.). Преносът на холестерол от различните тъкани към черния дроб се означава като обратен транспорт. Когато HDL се секретират от черния дроб в кръвната плазма, те имат дискоидна форма и почти не съдържат холестеролови естери. Тези ново образувани HDL са добри акцептори на холестерола в плазмените мембрани на клетките. Те го превръщат в холестеролови естери на повърхността на HDL от реакцията между холестерол и фосфатидилхолина катализирана от лицетин холестерол ацилтрансфераза и предобиват сверична форма. Ензимът е асоцииран с HDL и се активира от апопротеин А-1, компонент на HDL. С комплекса между ензима и HDL е

асоцииран и пренасящ белтък, който катализира пренасянето на холестероловите естери от HDL към VLDL или LDL и чрез тях до черния дроб където те катоболират. Счита се, че HDL играят роля в отстраняването на холестерола от другите тъкани и пренасянето му до черния дроб, където той метаболизира и се отделя като жлъчни киселини. Нетният ефект от този пренос е намаляването на количеството на достъпния за отлагане върху артериите плазмен холестерол. Това е една от причините да се счита, че докато високите нива на LDL са сжързани с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания, то високите нива на HDL обратно са указания за намален риск. Всъщност връзката между нивото на холестерола в плазмата и сърдечносъдовите заболявания е много по сложна и не е изяснена напълно. Епидемиологичните проучвания показват, че в добавка към наследствената предразположеност, която е от съществено значение, редица други фактори допринасят за повишен риск от тези заболявания: качеството на храната, тютюнопушенето, високо артериално налягане, заболявания като диабет и други.